

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 31/545, 9/14, 9/20, 47/42	A1	(11) 国際公開番号 WO97/13516 (43) 国際公開日 1997年4月17日(17.04.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02967 (22) 国際出願日 1996年10月14日(14.10.96) (30) 優先権データ 特願平7/265847 1995年10月13日(13.10.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社(MEIJ SEIKA KAISHA, LTD.)(JP/JP) 〒104 東京都中央区京橋2丁目4番16号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 阿部賢一(ABE, Kenichi)(JP/JP) 太田真人(OTA, Masato)(JP/JP) 山口博之(YAMAGUCHI, Hiroyuki)(JP/JP) 吉光寺敏泰(KIKKOJI, Toshihiro)(JP/JP) 〒222 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP) 村上智圭子(MURAKAMI, Chikako)(JP/JP) 〒210 神奈川県川崎市幸区戸手本町2丁目195番地 明治製菓 第1梅花荘105号 Kanagawa, (JP)		(74) 代理人 弁理士 八木田茂, 外(YAGITA, Shigeru et al.) 〒105 東京都港区西新橋1丁目1番15号 物産ビル別館 Tokyo, (JP) (81) 指定国 BR, CA, CN, HU, JP, KR, MX, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, ES, FR, GB, GR, IT, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: ANTIBACTERIAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION (54)発明の名称 経口投与用の抗菌性組成物 (57) Abstract A novel antibacterial composition for oral administration which comprises a mixture of cefditorene pivoxil and a water-soluble casein salt. In this composition, the bitterness of cefditorene pivoxil is relieved and the properties thereof relating to the dissolution rate in water, concentration and elution ratio are improved. Also, the composition can achieve excellent oral absorption of the cefditorene ingredient. The composition ratio by weight of cefditorene pivoxil to the casein salt preferably ranges from 1:0.1 to 1:4. By further adding a water-soluble polyphosphate to the composition, it is possible to prevent the elution ratio of cefditorene pivoxil from being decreased during storage under severe conditions.		

(57) 要約

セフジトレンピボキシルと水溶性カゼイン塩の混合物からなる新規な経口投与用の抗菌性組成物が提供された。本組成物はセフジトレンピボキシルの苦味が軽減され、セフジトレンピボキシルの水への溶解の速度と濃度と溶出率に関する性質が改善され、さらにセフジトレン成分の高い経口吸収性を示すことができる。セフジトレンピボキシルとカゼイン塩の配合比（重量）は1：0.1～1：4の範囲が好ましい。本組成物に水溶性ポリリン酸塩を追加配合すると、苛酷条件で保存した時に起るセフジトレンピボキシルの溶出率の低下を防止できる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を固定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AN	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BB	バルバドス	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BE	ベルギー	GH	ガーナ	MD	モルドバ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GK	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア	TD	チャド
BY	ブラジル	HU	ハンガリー	VI	ベトナム	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CF	コンゴ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	US	米国
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

明 細 書

経口投与用の抗菌性組成物

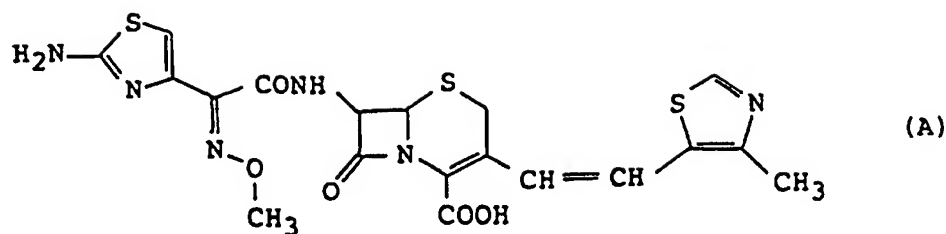
技 術 分 野

- 本発明は、セフジトレンピボキシルと製薬学的に許容
5 できる水溶性カゼイン塩との混合物から成る経口投与用
の抗菌性組成物であって、経口投与時に苦味が軽減され
又はほとんど解消され、また水に早く可溶であり且つセ
フジトレン成分の高い消化管吸収性が得られる新規なセ
フジトレンピボキシル経口投与用抗菌性組成物に関する。
- 10 また、本発明は、セフジトレンピボキシルと水溶性カゼ
イン塩と製薬学的に許容できる水溶性ポリリン酸塩との
混合物から成る経口投与用の抗菌性組成物であって、経
口投与時に苦味が軽減され又はほとんど解消され、また
水に早く可溶であり且つセフジトレン成分の高い消化管
15 吸収性が得られて、しかも高めた温度で本組成物の保存
後にも、水へのセフジトレンピボキシル成分の高い溶出
速度を維持できる新規なセフジトレンピボキシル経口投
与用抗菌性組成物に関する。

- さらに、本発明は、セフジトレンピボキシルを製薬学
20 的に許容できる水溶性カゼイン塩と混合することから成
る、セフジトレンピボキシルの苦味を軽減させ且つ水へ
のセフジトレンピボキシルの溶出速度を増大させる方法
も包含する。

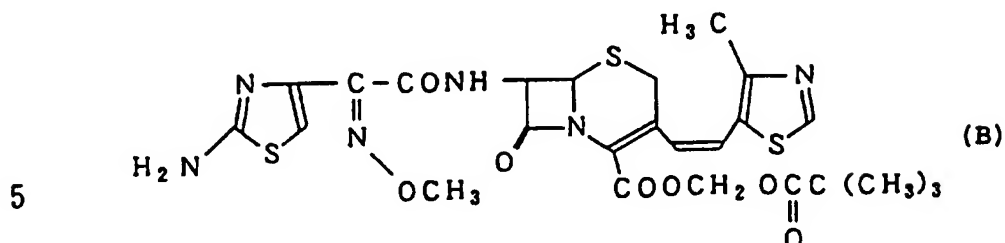
背 景 技 術

- 25 セフジトレンは次式（A）：



- 5 で表されるセフェム化合物であり、その化学名が (+) - (6 R, 7 R) - 7 - [(Z) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド] - 3 - [(Z) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) エテニル] - 8 - オキソ - 5 - チア - 1 - アザ
- 10 ビシクロ [4 . 2 . 0] オクト - 2 - エン - 2 - カルボン酸である。このセフェム化合物は一般名がセフジトレン (Cefditoren) であり、また日本特許第 1698887 号 (特公平 3 - 64503 号)、米国特許第 4,839,350 号及び欧州特許第 0175610 号の明細書では、7 - [2 - メトキシイ
- 15 ミノ - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 - [2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ビニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性体、シス異性体) の名で記載される。該セフェム化合物の経口投与時の消化管吸収性 (以下、この意味で単に
- 20 経口吸収性ともいうことがある) を高めることを目的として、そのセフェム化合物の 2 位カルボン酸基がピバロイルオキシメチル基でエステル化させてあるセフジトレンのピバロイルオキシメチルエステルは、一般名がセフジトレンピボキシル (Cefditoren pivoxyl) として知られ
- 25 るプロドラッグである。このプロドラッグ化合物は、次

式 (B) :



で表わされて、その化学名は (-) - (6 R , 7 R)
 - 7 - [(Z) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イ
 ル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド] - 3 - [(Z)
 10 - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) エテニル]
 - 8 - オキソ - 5 - チア - 1 - アザビシクロ [4 . 2 .
 0] オクト - 2 - エン - 2 - カルボン酸 2 , 2 - ジメ
 チルプロピオニルオキシメチルエステルである。

本来は酸の形である医薬化合物 (以下、単に薬物とい
 15 うこともある) は、その酸基がエステル形成基の所で
 エステル化されてあると、その得られたエステル化合物
 はエステル化によって脂溶性を増加又は向上されるよう
 になり、その薬物の消化管における膜透過性が増大され、
 これによって、そのエステル化合物は酸型の元の薬物に
 20 比べると消化管吸収性が増大できる、すなわち増強され
 た経口吸収性を示し得るものと一般に考えられている。
 しかしながら、よく知られるように、薬物の消化管吸収
 性は薬物の水に対する溶解性と密接に関連している。エ
 ステル化された薬物は、その脂溶性が増大された結果
 25 として、水に対するぬれ及び水への分散性などの薬物の

溶解性に関する薬物の諸特性が低下される。従って、医薬化合物のエステル化は満足し得る程度に消化管吸収性の増強又は向上を必らずしも達し得ないことで大きな問題となっている。

- 5 抗菌活性本体であるセフジトレンそれ自体はその経口投与時に苦味を示さないけれども、エステルの形のセフジトレンピボキシルは経口投与を受けた者に不快な強い苦味を有するプロドラッグである。従ってセフジトレンピボキシルの経口投与が被療者に許容できる程度にセフジトレンピボキシルの苦味を軽減することが大きな課題となっている。他方、セフジトレンピボキシルの経口吸収性に関するある問題点を解決するために、シクロデキストリン、あるいは水溶性のセルロース系高分子誘導体であるヒドロキシプロピルセルロースをセフジトレン
- 10 15 20 25
- ピボキシルに配合した製剤が近年に提案された（特開平 1 - 268637号及び特開平 7 - 17866号公報）。しかしながら、セフジトレンピボキシルへのシクロデキストリンの添加は、シクロデキストリンがセフジトレンピボキシルとの水溶性複合体を形成することになり、これのために、セフジトレンピボキシル自体の溶解度を大きく上昇して、この薬物すなわちセフジトレンピボキシルに由来の苦味を非常に増強させることになった。セフジトレンピボキシルとシクロデキストリンとの混合物からなる前記の製剤を経口投与された者には、シクロデキストリンの配合で強化された薬物の強い苦味は大きなさまたげと

なっている。

また、ヒドロキシプロピルセルロースの添加によりセフジトレンピボキシルの経口吸収性を向上させるためには、従来の結合剤としての使用時のヒドロキシプロピルセルロースの通常5の添加量（その製剤の重量に対して1%程度の添加量）をはるかに上回る量にまでヒドロキシプロピルセルロースの配合量を増大させることが必要である。このようにヒドロキシプロピルセルロースを多量に配合する場合、結合剤としてはたらくヒドロキシプロピルセルロースの作用が強く発現する。10

そのように相当多量の配合されたヒドロキシプロピルセルロースの結合剤作用を抑制するためには、製剤された錠剤又は顆粒剤の崩壊性を適正な程度に維持するように、セフジトレンピボキシリンに配合される崩壊剤の添加15量も相当に大きく増大させることが必要である。このために、得られる錠剤又は顆粒剤の製剤が嵩高くなって服用しづらくなる別の問題が生じる。

更に、ヒドロキシプロピルセルロースをセフジトレンピボキシリンに添加することにより、セフジトレンピボキシリンとヒドロキシプロピルセルロースの混合物からなる20製剤中の水分が抜けにくくなって製剤中の水分を極少にできないので、製剤中の薬物成分の安定性の低下を生じ易くする不都合をもたらす問題もある。またセフジトレンピボキシリンにヒドロキシプロピルセルロースを配合する25方法は、セフジトレンピボキシリン自体の苦味を満足で

きるほど大きく軽減することが可能でない。

他方、従来より、苦味のある薬物を含有する医薬組成物又は製剤の苦味をマスキング又は軽減させるための種々の方法が一般に知られている。たとえば薬物の粒子表面をコートフィルムでコーティングする方法が苦味をマスキングする既知の方法の一つである。この薬物の粒子表面をコーティングする方法は錠剤型の製剤には適するが、顆粒剤、細粒剤等の製剤に応用した時には、それらの表面がざらつき、口当たりが悪くなり、また更にそれらの製剤工程が複雑になるなどの欠点がある。また、苦味のある薬物に甘味剤または香料を配合する方法も用いられるが、この方法は効果が十分でない。

従って、苦味のある薬物の苦味を、投与される者に許容できる程度に軽減させる又は極小にさせるという課題を解決するための新しい且つ効果の大きい解決手段が現在、必要とされている。

発 明 の 開 示

本発明者らは、セフジトレンピボキシルを有効薬物成分として含有するが経口投与時に不快に強い苦味を示さないで且つ消化管でセフジトレン成分の吸収性が高い、すなわちセフジトレン成分の経口吸収性が高い新規な経口投与できるセフジトレンピボキシル製剤を開発するために広く研究を行った。これら多くの研究の結果、セフジトレンピボキシルと、ある定めた分量の水溶性カゼイン塩との混合物よりなる製剤は、水に対する製剤の分散

性が向上されて、それにより、水に対するセフジトレン
ピボキシル成分の溶解速度の著るしい増大を得ることが
できるばかりでなく、またある所定時間内に製剤から水
に溶出することにより得られうるセフジトレンピボキシ
5 ル成分の水中溶解濃度の著るしい増大を達成できること
を本発明者らは見い出した。従って、セフジトレンピボ
キシルと、ある定めた分量の水溶性カゼイン塩との混合
物よりなる製剤は、この製剤を経口投与した場合に、セ
フジトレンピボキシル単独の経口投与時に比べるとセフ
10 ジトレン成分の経口吸収性が増大できることも本発明者
らは見い出した。

セフジトレンピボキシルとカゼイン塩との混合物より
なる前記の製剤に配合されたカゼイン塩は、水に入れた
時にカゼインミセルを形成する性質を示す。水中でのカ
15 ゼインの前記ミセルの形成は水に対する該製剤の分散性
を増大させ、また水に対するセフジトレンピボキシル成
分の溶解速度を増大させ、また製剤から所定時間内で水
に溶出することにより得られうるセフジトレンピボキシ
ル成分の水中溶解濃度を増大させ、さらにセフジトレン
20 ピボキシル成分の苦味を軽減させることができる前記の
諸点において、セフジトレンピボキシル成分に有利に作
用するものと本発明者らにより推定されている。

さらに、上記の製剤である分量の水溶性カゼイン塩を
配合したことがセフジトレンピボキシルそれ自体の苦味
25 を大きく軽減させ得ること又は極小に軽減し得ることも

本発明者らによって見いだされた。これらの知見に基づいて、以下に詳しく説明される本発明を完成するに至った。

従って、第1の本発明においては、セフジトレンピボキシルと、ある分量の製薬学的に許容できる水溶性カゼイン塩との混合物からなる組成物であることを特徴とする、苦味を軽減され、組成物の水中分散性を増大され且つセフジトレンピボキシル成分の水中溶解速度を増大された経口投与用のセフジトレンピボキシルの抗菌性組成物が提供される。

本発明の組成物で用いるカゼイン塩は、水溶性のカゼイン塩物質であればいずれの塩でも良く、特定の種類のカゼイン塩に限定されない。しかし、水に対する溶解性が高いので、カゼインナトリウム(sodium caseinate)あるいはカゼインカリウム(potassium caseinate)が水溶性カゼイン塩として好ましい。更に好ましくは、新鮮な脱脂粉乳を原料として用いて、これからカゼインカードを分離、中和し、これにより得られた臭いおよび色の減少した乳蛋白質を噴霧乾燥して作られたようなカゼインナトリウムを本発明組成物を含有するのがよい。なお、カゼインそれ自体の微量～少量は本発明組成物中に用いるカゼイン塩中に混在していても差支えない。

本発明組成物においては、苦味を明らかに軽減させるためには、セフジトレンピボキシルの1部あたりに重量基準でカゼイン塩の配合量は0.1部またはそれ以上であ

る量であるのがよい。しかしながら、本発明の組成物が本組成物から作られた製剤について高い水中分散性を持ち、またセフジトレンピボキシル成分の高い水中溶解速度をもち且つ所定の時間、例えば60分間の所定時間内で

5 本組成物から水に溶出して得られるセフジトレンピボキシル成分の溶出率が増大されるようにするためには、本組成物に配合されたセフジトレンピボキシルとカゼイン塩との重量比は、1 : 0.4 から 1 : 4 の範囲にあるのが好ましく、特に 1 : 0.6 から 1 : 2 の範囲にあるのがよい。

10 い。ここで、本組成物に配合されたカゼイン塩の分量がセフジトレンピボキシルの1部あたりに 0.1部の割合より小さいと、このような組成物は、これから作られた製剤について期待する高い水中分散性を得られなくなり、また水中への薬物成分の期待する高い溶出率を得られな

15 い。他方、本組成物に配合されたカゼイン塩の分量がその上限値を越えると、すなわちセフジトレンピボキシルの1部あたりに4部より多い分量になると、その組成物から作られた製剤が嵩高くなりすぎて経口投与で服用しづらいという問題点がある。これらの理由から、セフジ

20 トレンピボキシルとカゼイン塩との重量比は前記のように 1 : 0.4 から 1 : 4 の範囲にあるのが望ましい。

本発明の組成物から経口投与製剤を製造するに当たり、得られる製剤の剤形や利用できる製造法が特に制限されるものではない。例えば、本発明組成物から錠剤、顆粒

25 剤、ドライシロップ剤、散剤、カプセル剤などの形の経

口投与製剤を常法により製造することができる。

更に、本発明組成物から作られた製剤の崩壊性および分散性を改善する目的で、シュクロース、ラクトース、D-マニトール、バレイショデンプン、キシリトール、
5 D-ソルビトール等のような賦形剤の1種またはそれ以上、ならびにカルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポピドン、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分 α 化デンプン、結晶
10 セルロースなどの崩壊剤の1種またはそれ以上を追加的に本発明組成物は含有することができ、また好ましい。
本組成物に追加配合される崩壊剤の量は、その組成物から作られた経口投与製剤の全組成について重量基準で0
～45重量%の範囲にあるのがよい。また、必要に応じて、
15 本発明組成物は、製剤学的に許容される結合剤、甘味剤、香料、滑沢剤、防腐剤、矯味剤、色素などの製薬学的に許容できる添加剤の1種またはそれ以上を所望ならば追加して含有してもよい。

更にまた、本発明者らは、第1の本発明による抗菌性
20 組成物の保存安定性について研究を続行した。

そして、その結果として本発明者らが発見したところによれば、第1の本発明による組成物は、これを長期間、例えば2～3ヶ月の長期間にわたり高めた温度、例えば40℃の高めた温度で保存した場合には、その保存後の組
25 成物からセフジトレンピボキシル成分の水に溶解する溶

解速度のみならず、保存後の組成物から所定時間内に水に溶出して得られうるセフジトレンピボキシル成分の水中溶解濃度までもが製造直後の本発明組成物で得られうる値に比べると、非常に低下されたのであり、すなわち

5 本組成物の所要成分としてセフジトレンピボキシル、カゼイン塩および任意配合できる添加剤を混合することにより第1の本発明組成物を製造したてである時の組成物を、すなわちその製造直後の組成物を水に入れた場合に得られうる水中溶解速度および水中溶解濃度の値に比べると、非常に低下されたのである。

10

この問題を解決するために本発明者らは更に研究を行ったが、それにより後記の知見を得ることに成功した。すなわち、本発明者らが今回さらに知見したところによれば、第1の本発明による組成物に製薬学的に許容できる水溶性ポリリン酸塩をある分量で追加して配合する場合

15 には、その水溶性ポリリン酸塩を配合してなる組成物を40℃の高めた温度で3ヶ月の期間にわたり保存した時でも、40℃で長期間保存後の組成物でその組成物からセフジトレンピボキシル成分が水に溶出する溶解速度が保存前よりも非常に低下することがなく、またその保存後の組成物からセフジトレンピボキシル成分が所定時間で水に溶出して得られうる該成分の水中溶解濃度も非常に低下することがない。

20

従って、第2の本発明においては、セフジトレンピボキシルと、ある分量の製薬学的に許容できる水溶性カゼ

25

イン塩と、ある分量の製薬学的に許容できる水溶性ポリリン酸塩との混合物からなる組成物であることを特徴とする、苦味を軽減され、組成物の水中分散性を増大され且つセフジトレンピボキシル成分の水中溶解速度を増大
5 され、しかも高めた温度で組成物の保存後もセフジトレンピボキシル成分の水中溶解速度を高く維持できる経口投与用のセフジトレンピボキシルの抗菌性組成物が提供される。

第2の本発明による組成物においては、配合されたカ
10 ゼイン塩は、第1の本発明組成物と同じように、カゼインナトリウム(sodium caseinate)またはカゼインカリウム(potassium caseinate)であるのが好ましく、またセフジトレンピボキシル成分とカゼイン塩の配合比(重量)は1 : 0.1 から1 : 4 の範囲にあるのが好ましく、特に
15 1 : 0.4 から1 : 2 の範囲にあるのがよい。

第2の本発明による組成物では、カゼイン塩とポリリン酸塩の配合比(重量)が1 : 0.02から1 : 0.06の範囲、特に1 : 0.02から1 : 0.05の範囲にあるような分量でカゼイン塩と水溶性ポリリン酸塩が含有されるのが好まし
20 い。このような配合比にすると、第2の本発明組成物を高めた温度で長期間保存後も、保存後の組成物からセフジトレンピボキシル成分が水に溶出することに関する所望の良好な性質を発揮、維持できることが確実である。

すなわち、さらに換言すれば、第2の本発明組成物で
25 は、カゼイン塩とポリリン酸塩の配合比(重量)が1 :

0.02～1 : 0.06の範囲にあるように組成物のポリリン酸塩の分量を調整することによると、組成物を高めた温度で長期間保存した後でも、保存前の元の高いセフジトレンピボキシル成分の水中溶解速度と溶出により所定時間で得られうる元の高いセフジトレンピボキシル成分の水中溶解濃度とが製造直後の組成物で得られた速度および濃度に比べて不当に低く低下するのを防止できる特性が第2の本発明組成物に維持できるようになる。

第2の本発明組成物に配合される水溶性ポリリン酸塩は、純粋なトリポリリン酸ナトリウム又はカリウムであるのが最も好ましが、それは市販のポリリン酸ナトリウム又はカリウムであってもよい。市販のポリリン酸ナトリウム又はカリウムは、通常は、主成分としてトリポリリン酸ナトリウム又はカリウムを含み、微量のピロリン酸ナトリウム又はカリウム、トリメタリン酸ナトリウム又はカリウムおよび高縮合リン酸ナトリウム又はカリウムも含有してなるものである。

第2の本発明組成物でカゼイン塩とポリリン酸塩が1 : 0.02～1 : 0.04の範囲の配合比（重量）で含有される時には、その組成物の崩壊性はポリリン酸塩を含まない組成物に比べて僅かに向上している。他方、配合されたポリリン酸塩の分量がカゼイン塩の1部あたりに0.06部という上限値よりも多いと、ポリリン酸塩それ自体の結合力が不当に大きく増すから、そのような過量のポリリン酸塩を含む組成物は崩壊性が減少する。さらに、第

2 の本発明組成物にポリリン酸塩を配合して存在させても、セフジトレンピボキシル成分の苦味を軽減させるカゼイン塩成分の作用に悪い影響を実質的におよぼさないことも見い出された。

- 5 第 2 の本発明組成物の製造は、例えばセフジトレンピボキシル、カゼイン塩、任意に追加できる添加剤およびポリリン酸塩を単に混合して均一な粉末混合物を作ることによって、既知の手法で行いうる。本組成物を顆粒剤として製造すべき時には、セフジトレンピボキシルをカ
- 10 ゼイン塩と混ぜ、その粉末混合物にポリリン酸塩水溶液を加え、そして得られた混和物を既知の湿式造粒法で顆粒状に成形できる。その得られた顆粒は次いで常用の錠剤化法によって錠剤に成形できる。また、薬物成分、カゼイン塩および任意の添加剤からなる均一な粉末混合物
- 15 を先づ作り、次にこれを既知の湿式造粒法で顆粒に成形し、その後に顆粒を乾燥し、乾燥した顆粒にポリリン酸塩水溶液を吹きつけ、最後に顆粒を脱水することもできる。

- 第 2 の本発明組成物は、前述した第 1 の本発明について記載したと同じ添加剤、例えば崩壊剤、賦形剤、滑沢剤などの 1 種またはそれ以上を当然、任意に追加して含有できる。
- 20

- さらにまた、第 1 の本発明で先に示した説明から明らかのように、セフジトレンピボキシルを、ある分量の製
- 25 薬学的に許容できる水溶性カゼイン塩と混和することは、

この薬物化合物の経口投与時に不快でない程度にその苦味を軽減できるのであり、また薬物化合物の水中溶出の諸性質を相当に改善できる。

5 従って、本発明の別の要旨においては、セフジトレン
ピボキシルとカゼイン塩の重量比が 1 : 0.4 ~ 1 : 4 の
範囲、好ましくは 1 : 0.6 ~ 1 : 2 の範囲にあるように
セフジトレンピボキシルを製薬学的に許容できる水溶性
カゼイン塩と混合させ、これによりセフジトレンピボキ
シルとカゼイン塩との均一な粉末混合物を形成すること
10 から成る、セフジトレンピボキシルの苦味を軽減させ、
またセフジトレンピボキシルの水中溶解速度を増大させ
且つ水に所定時間内で溶出して得られうるセフジトレン
ピボキシルの水中溶解濃度を増大させる方法が提供され
る。

15

図面の簡単な説明

第 1 図は、第 1 の本発明の実施例 1 で得られた組成物
より製剤された細顆粒剤からのセフジトレンピボキシル
の溶出率、ならびにカゼイン塩を含まない同様な比較の
細顆粒剤からのセフジトレンピボキシルの溶出率の変化
20 の経時的な推移を表わす曲線を示すグラフである。

第 2 図は、第 1 の本発明の実施例 2 ~ 8 で得られた組
成物より製剤された錠剤からのセフジトレンピボキシル
の溶出率、ならびに参考例 2 で製剤されたカゼイン塩を
含まない同様な比較の錠剤からのセフジトレンピボキシ
25 ルの溶出率の変化の経時的な推移を表わす曲線を示すグ

ラフである。

第 3 図は、第 1 の本発明の実施例 4 で製剤された錠剤
を経口投与されたビーグル犬または本発明によらない参
考例 1 で製造された同様な比較の錠剤を経口投与された
5 ビーグル犬から血漿試料を採取して、それらの血漿試料
中のセフジトレン濃度 ($\mu\text{g/ml}$) の変化の経時的な推移
を表わす曲線を示すグラフである。

第 4 図は、第 1 の本発明の実施例 4 で製造された錠剤
からのセフジトレンピボキシルの溶出率、ならびに第 2
10 の本発明の実施例 10 で製造された錠剤からのセフジト
レンピボキシルの溶出率について、供試錠剤の製造直後に、
また供試錠剤の 40℃, 3 ヶ月間保存後に錠剤のセフジト
レンピボキシルの溶出率を測定した時の溶出率の変化の
経時的な推移を表わす曲線を示すグラフである。

15 第 5 図は、第 1 の本発明の実施例 4 で製造された錠剤
からのセフジトレンピボキシルの溶出率、ならびに第 2
の本発明の実施例 12 で製造された錠剤からのセフジト
レンピボキシルの溶出率について、供試錠剤の製造直後に、
また供試錠剤の 40℃, 3 ヶ月間保存後に錠剤のセフジト
20 レンピボキシルの溶出率を測定した時の溶出率の変化の
経時的な推移を表わす曲線を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

次に、第 1 の本発明を後記の実施例 1 ~ 9 と試験例 1
~ 4 について具体的に説明するが、本発明はこれらの実
25 施例と試験例に限定されるものでない。

実施例 1

セフジトレンピボキシル 130 g をカゼインナトリウム 520 g と混合して均一な粉末混合物を作り、これに適量の精製水（日本薬局方13改訂版の規定で調製されたもの）を加えて練合した。練合された混合物を常用の湿式造粒法により造粒して細顆粒剤を得た。この細顆粒剤は経口投与できる散剤である。

実施例 2 ～ 8

後記の表 1 に示された相異なる 7 種の組成処方 of 様々な成分割合に従って、セフジトレンピボキシル、カゼインナトリウム、D-マニトールおよびクロスカルメロースナトリウムの各粉末を混合して均一な粉末混合物を作った。

これらの粉末混合物に適量の水を加えて常法の湿式造粒法で造粒した。得られた顆粒を次に滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを加え常法で錠剤に圧縮成形した。これによって、各処方ごとにセフジトレンピボキシルとカゼインナトリウムの配合比（重量）がそれぞれに 1 : 0.1 , 1 : 0.2 , 1 : 0.4 , 1 : 0.6 , 1 : 0.8 , 1 : 1.0 および 1 : 2.0 である 7 種の処方をもつ錠剤を製造した。各処方ごとに、同じ処方の錠剤を 1000 錠スケールで得た。

製造された錠剤の処方を次の表 1 に詳記する。

表 1

成 分	処 方〔一錠あたりの成分量 (mg)〕						
	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
セフジトレンピボキシル カゼインナトリウム D-マンニトール クロスカルメロース ナトリウム ステアリン酸マグネシウム	130 13 9.5 75 2.5	130 26 11 80 3	130 52 12 95 3	130 78 14 110 3	130 104 15 120 3	130 130 17 135 3	130 260 25 150 4
成 分 合 計 量	230	250	292	335	372	415	569
セフジトレンピボキシル／ カゼインナトリウムの 配合比 (重量)	1 : 0.1	1 : 0.2	1 : 0.4	1 : 0.6	1 : 0.8	1 : 1.0	1 : 2.0

実施例 9

セフジトレンピボキシル 130 g、カゼインナトリウム 390 g および D-マンニトール 480 g を含む均一な粉末混合物を作り、これを常法により湿式法で造粒した。これにより 1000mg あたり下記の分量で各成分を含む組成をもつ顆粒剤を製造した。

セフジトレンピボキシル	130mg
カゼインナトリウム	390mg
D-マンニトール	480mg

10 合計 1000mg

参考例 1

セフジトレンピボキシル 130 g、 β -シクロデキストリン 130 g およびヒドロキシプロピルメチルセルロース 5 g を含む均一な粉末混合物を作り、これに適量の水を加えてよく練合した。得られた混合物を常法により湿式造粒した。クエン酸はセフジトレンピボキシルに直接触れるとこの薬物化合物を分解する恐れがあり、配合禁忌のために、別に低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース 10 g とクエン酸 150 g を均質化して得られた粉末混合物を作り、これを先の造粒物に合わせた。得られた混合物に更にステアリン酸マグネシウム 6 g を加え、ここで得られた混和物を常法により打錠した。これにより、一錠当たり下記の量で各成分を含む組成をもつ錠剤（比較試料 1：特開平 1-268637 号公報の従来技術の発明参照）を製造した。

25

	セフジトレンピボキシル	130mg
	β -シクロデキストリン	130mg
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5mg
	低置換度ヒドロキシプロピル	
5	メチルセルロース	10mg
	クエン酸	150mg
	ステアリン酸マグネシウム	6mg
		合計 431mg

参考例 2

10. セフジトレンピボキシル 130 g、D-マンニトール 64 g およびクロスカルメロースナトリウム 95 g の均一な粉末混合物を作り、これに適量の水を加えて常法により湿式法で造粒した。更にその造粒物にステアリン酸マグネシウム 3 g を加えて混合し、その混合物を常法により
- 15 打錠した。これにより一錠あたり下記の分量で各成分を含む組成の錠剤（比較試料 2）を製造した。

	セフジトレンピボキシル	130mg
	D-マンニトール	64mg
	クロスカルメロースナトリウム	95mg
20	ステアリン酸マグネシウム	3mg
		合計 292mg

参考例 3

- セフジトレンピボキシル 130 g、ヒドロキシプロピルセルロース（タイプ L） 390 g の均一な粉末混合物を作
- 25 り、これにジクロルメタン 3 kg を加えて溶かした。得ら

- れた溶液に D-マンニトール 480 g を加えて懸濁させた。
得られた懸濁物をエバポレーターで加熱して有機溶媒を
除去し、残留物を粉碎および篩過して適当な粒度の粒子
を分取した。これにより、1000mgあたり下記の分量で各
5 成分を含む組成の顆粒剤（比較試料 3）を製造した。

セフジトレンピボキシル	130mg
ヒドロキシプロピルセルロース	390mg
D-マンニトール	480mg

合計 1000mg

- 10 次に、第 1 の本発明の組成物について試験例 1 ～ 4 を
示して、これにより、本発明組成物がセフジトレンピボ
キシル成分の水中溶解速度を増大され、溶出により所定
時間内で得られうる薬物成分の水中溶解濃度も増大され、
また本発明組成物で得られるセフジトレン成分の経口吸
15 収性が高いこと、および本発明組成物から作られた製剤
の苦味を軽減されたことの有利な諸特性を第 1 の本発明
によるセフジトレンピボキシルの組成物が保有すること
を詳細に例証する。

試験例 1

- 20 セフジトレンピボキシルとカゼインナトリウムとを種
々な混合比率で含んでなる 11 種類の散剤、すなわちセフ
ジトレンピボキシルとカゼインナトリウムとの重量配合
比（すなわち A / B 配合比）が 1 : 0.0 , 1 : 0.1 ,
1 : 0.2 , 1 : 0.3 , 1 : 0.4 , 1 : 0.5 , 1 : 0.6 ,
25 1 : 0.8 , 1 : 1 , 1 : 2 及び 1 : 4 の 11 種類の散剤を、

実施例 1 に準じた湿式造粒法により調製した。但し、ここで調製された 11 種類の散剤のうち、カゼインナトリウムを配合されなかった散剤（A / B 配合比が 1 : 0.0 のもの）は本発明外の比較試料である。

- 5 半球状の底部をもつ円筒形容器に 100ml の水を入れ、37℃ で水に 100mg のセフジトレンピボキシルに相当の量のそれら散剤の一つを加えた。その容器に入れた水プールと加えた散剤を羽根型スタラーで直ちに攪拌しながら、水相に溶解した薬物（セフジトレンピボキシル）の濃度
- 10 (mg / ml) を散剤添加から 60 分間にわたり経時的に測定した。散剤から薬物の全部が水に完全に溶解した時の薬物の溶出率が 100% であるとみなして、薬物の溶出率 (%) を経時的に算定した。

- 詳しく言えば、水に溶出する薬物の溶出率 (%) は、
- 15 測定時ごとに次式により算定された。

$$\text{薬物の溶出率 (\%)} = b / a \times 100$$

- 但し式中で b は測定時ごとに水に溶解した薬物の濃度 (mg / ml) を示し、また a は散剤に含まれた薬物の全部が散剤から完全に水に溶出した時に得られる薬物の水中
- 20 溶解濃度の理論的最大値 (mg / ml) を示すものである。
- 得られた試験結果を次の表 2 に示す。

表 2

供 試 試 料	薬 物 の 溶 出 率 (%)						
	経 過 時 間 (分)						
	0	1	3	5	10	30	60
試 料 Na 1 (比 較) (A/B比, 1 : 0.0)	0	29.39	45.01	53.31	58.15	61.38	61.92
試 料 Na 2 (A/B比, 1 : 0.1)	0	50	57.88	61.28	63.55	68.46	66.03
試 料 Na 3 (A/B比, 1 : 0.2)	0	48.24	57.94	59.79	62.39	64.23	64.25
試 料 Na 4 (A/B比, 1 : 0.3)	0	60.12	63.46	65.63	66.88	69.07	69.77
試 料 Na 5 (A/B比, 1 : 0.4)	0	72.89	79.46	81.02	80.4	80.03	79.07
試 料 Na 6 (A/B比, 1 : 0.5)	0	76.38	79.37	79.99	80.62	79.92	80.88
試 料 Na 7 (A/B比, 1 : 0.6)	0	84.62	88	88.48	90.61	88.86	88.42
試 料 Na 8 (A/B比, 1 : 0.8)	0	85.26	89.2	90.06	91.25	91.02	90.58
試 料 Na 9 (A/B比, 1 : 1)	0	85.05	88.94	91.13	92.23	91.89	90.74
試 料 Na10 (A/B比, 1 : 2)	0	84.76	89.41	91.86	91.52	90.63	91.07
試 料 Na11 (A/B比, 1 : 4)	0	85.11	90.25	90.64	92.38	92.26	91.58

表 2 の数値結果を添付図面の第 1 図に曲線グラフとして示すが、このグラフでは、薬物の水中溶出率（％）の経時的な変化を示す曲線が表わされる。

- 第 1 図の曲線から見られるように、セフジトレンピボキシルの水中溶解濃度と薬物の溶出率とは、薬物の 1 部あたりのカゼインナトリウムの配合分量の増加と共に増大し、またセフジトレンピボキシルとカゼインナトリウムの配合比（すなわち A / B 比）が 1 : 0.5 以上では薬物の溶出率（％）がほぼ一定な値に達した。
- さらに詳しくみると、表 2 の試験結果の数値からは更に次のことが見い出される。すなわち、例えば、経過時間が 5 分間と 10 分間の測定時点でそれぞれに試料 No. 2（A / B 比 = 1 : 0.1）は薬物溶出率が 61.28% と 63.55% の値を示したが、試料 No. 1（比較試料，A / B 比 = 1 : 0.0）は同じ測定時点でそれぞれに薬物溶出率が 53.31% と 58.15% の値を示した。このことから認められるように、第 1 の本発明による試料 No. 2 は、5 分間の経過時間の時点でカゼインナトリウム不含有の比較試料 No. 1 よりも薬物溶出率が約 15% 増大できる〔計算式： $(61.28 - 53.31) / 53.31 \times 100 = 14.9\%$ から計算して算定〕、また 10 分間の経過時間の時点では比較試料 No. 1 よりも薬物溶出率が約 9.3% 増加できる〔計算式： $(63.55 - 58.15) / 58.15 \times 100 = \text{約 } 9.3\%$ から計算して算定〕のである。また、例えば、第 1 の本発明による試料 No. 5（A / B 比 = 1 : 0.4）は、経過時間 5 分間の

測定時で薬物溶出率が 81.02% の値を示したことが認められ、このことから判るように、経過時間 5 分間の測定時では試料 No. 5 は比較試料 No. 1 よりも薬物溶出率が約 52% 増加できる〔計算式： $(81.02 - 53.31) / 53.31 \times 100 = 51.96\%$ から計算して算定〕のである。

試験例 2

実施例 2 ～ 8 と参考例 2 で製造した錠剤の各製品を日本薬局方（13改訂版）に規定された溶出試験にかけた。この溶出試験では、蒸留精製水を溶出媒質として用い、
10 またパドル型スタラーを具え且つ半球形底部をもつ円筒容器からなる装置を用いた。

上記の容器に入れた精製水の水相を上記スタラーで攪拌して水相に供試錠剤を入れた。水相に錠剤を加えた直後から 60 分間にわたる経過時間で供試錠剤から水に溶出
15 した薬物（セフジトレンピボキシル）の溶出率（%）を経時的に評定した。

試験は 3 回反復して行い、得られた結果を平均して評価した。

得られた試験結果（平均として）を添付図面の第 2 図
20 に曲線グラフと示すが、このグラフでは、薬物の溶出率（%）の経時的な変化（分単位）を示す曲線が表わされる。

実施例 2 ～ 8 で製造された錠剤の各製品と参考例 2 で製造された錠剤の製品は経過時間 60 分間の測定時でそれぞれ
25 ぞれに溶出率が 35.55% , 54.52% , 68.23% , 68.11

%, 68.84%, 67.98%, 67.56% および 21.82% の値を示した。

第 2 図の曲線から明らかなように、供試錠剤でセフジ
トレンピボキシルとカゼインナトリウムの配合比が 1 :
5 0.4 以上の値であると、カゼインナトリウム不含有の比
較錠剤に比べて、本発明錠剤の薬物の溶出に関する性質
が著るしく改善されていることが認められ、またセフジ
トレンピボキシルとカゼインナトリウムの配合比が 1 :
2 の値の時でも薬物の溶出性質の改善効果が上記と同じ
10 程度にあることが認められる。

試験例 3

本例は、第 1 の本発明組成物がセフジトレン薬物の経
口吸収性の改善のすぐれた効果を有しうることを試験し
例証するために行れた。この目的で、試験動物としてビー
15 グル犬を用いてこれに本発明組成物の経口投与した時
セフジトレン成分の消化管吸収性を評価した。

試験法：実施例 4 と参考例 1 ~ 2 で製造された錠剤の各
々の製品を本試験に用いた。16 時間後絶食させた体重
10kg 前後の雌性ビーグル犬に、1 頭あたりセフジトレン
20 ピボキシル 130mg に相当する投与量で供試錠剤の 1 錠を
水 30ml と共にそれぞれ経口投与した。

投与後に、投与から 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 およ
び 8 時間後の時間経過ごとに犬から血漿試料を採取した。
採取した血漿試料中のセフジトレン濃度 ($\mu\text{g/ml}$) を高
25 速液体クロマトグラフ法により測定した。試験は 5 回反

復して行い、得られた結果を平均(mean)値として評定した。

得られた試験結果(mean値として)を添付図面の第3図に曲線グラフとして示すが、このグラフでは、血漿試料に含まれるセフジトレン濃度($\mu\text{g/ml}$)が時間経過(時間単位)と共に変化するのを示す曲線が表わされる。

得られた試験結果が示すように、セフジトレンピボキシル、カゼインナトリウム、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウムの混合物よりなり且つセフジトレンピボキシルとカゼインナトリウムの配合比が1:0.4である本発明組成物から実施例4で製造された錠剤では、経口投与から1時間の時点で採取した血漿試料でほぼ $1.4\mu\text{g/ml}$ のセフジトレン濃度値(mean値)が得られ、他方、参考例1および2で製造された比較の錠剤では、それらの経口投与から1時間の時点で採取された血漿試料でそれぞれにほぼ $1.15\mu\text{g/ml}$ と $0.6\mu\text{g/ml}$ のセフジトレン濃度値(mean値)が得られた。

第3図から認めうるように、本発明によるカゼインナトリウムを配合した実施例4の組成物は、普通の処方と比較例2の比較錠剤と比べると、セフジトレン成分の消化管吸収性に明らかな増大を与えることができる。

また、実施例4の錠剤で得られたセフジトレンの経口吸収性の明らかな増大効果は、前記の特開平1-268637号、等々に示された薬物の経口吸収性の促進の既知技術に従ってセフジトレンピボキシルと β -シクロデキストリ

ンとの混合により参考例 1 で製造した比較の錠剤で得られたセフジトレンの吸収性増大の効果をやや上回るのである。

- さらに、本発明でのカゼインナトリウムの添加量が β -シクロデキストリンの添加量の半量またはそれ以下と低くくても、カゼインナトリウム配合で得られるセフジトレンの経口吸収性の増大効果は、 β -シクロデキストリン配合で得られた効果と同等またはそれ以上に発揮できることが認められる。
- 10 これらの理由により、参考例 1 の錠剤よりも小型であって経口投与で服用しやすい錠剤製剤が本発明により製造可能となった。

試験例 4

- 本例では、実施例 9 の顆粒剤と参考例 3 の顆粒剤の苦味の官能試験を実施した。

- すなわち、供試顆粒剤のそれぞれの 1 g ずつを 5 ml の水と共に試験員パネルの各員（パネリスト）に与えて、10 秒間口中に含んだ後、全量を吐き出し、その時の苦味の程度を「わずかに苦い、苦い、非常に苦い」の 3 段階に評価し、それぞれ順に、1, 2, 3 点のスコアを与えた。

- なお、この試験では、10 人のパネリストを 5 名ずつの 2 群に等しく分け、5 人のパネリストの第 1 群は実施例 9 の顆粒剤の苦味の評価を実施した後に口中を多量の水で十分にすすぎ、30 分間後に他方の参考例 3 の顆粒剤の

苦味を評価するようにさせ、また5人のパネリストの第2群は参考例3の顆粒剤の苦味の評価を実施した後に口中を多量の水で十分にすすぎ、そして30分間後に他方の実施例9の顆粒剤の苦味を評価するように調整を行った。

- 5 官能試験の得られた結果を次の表3に示す。参考例3の顆粒剤の苦味に比べて、本発明の組成物から作られた実施例9の顆粒剤は軽減された苦味を有することが明らかとなった。

表 3

10

15

20

パネリストNo		苦味の評価スコア	
		実施例9 の顆粒剤	参考例3 の顆粒剤
第1群	1	1	2
	2	1	1
	3	1	2
	4	1	2
	5	2	2
第2群	6	1	2
	7	1	1
	8	1	2
	9	2	2
	10	1	1
平均値±S. D.		1.2±0.4*	1.7±0.5*

(注) S. D. は標準偏差を示す。

*印は、示された2つの平均(mean)値が5%の危険率で有意であることを示す。

25 さらに、第2の本発明による組成物が高めた温度で保

存後にも組成物の薬物の高い溶出速度を維持できることを例証するために、第2の本発明を後記の実施例10～12と試験例5～6について具体的に説明する。

実施例10～12

- 5 前記の実施例4に示されたと同じ成分割合のセフジトレンピボキシル、カゼインナトリウム、D-マンニトールおよびクロスカルメロースナトリウムからなり且つセフジトレンピボキシルとカゼインナトリウムの配合比が1 : 0.4である均一な粉末混合物を調製した。これに市
10 販のポリリン酸ナトリウム（主成分としてトリポリリン酸ナトリウムを含有）の0.007%（重量）を含む水溶液を加えた。この場合、ポリリン酸ナトリウム水溶液の添加量は、最終的に製造される錠剤の1錠あたりに1mg、2mgまたは3mgのポリリン酸ナトリウムが含有されるよう
15 うにする分量とした。

- 前記の粉末混合物にポリリン酸ナトリウム水溶液を加えて得られた混和物は、これを次いで実施例4と同じ方法で湿式造粒した。得られた顆粒にさらにステアリン酸マグネシウムを加えて実施例4と同じ手法で錠剤に成形
20 した。これにより、カゼインナトリウムとポリリン酸ナトリウムの配合比がそれぞれ1 : 0.02, 1 : 0.04および1 : 0.06である3種の錠剤を第2の本発明に従って1000錠のスケールで製造した。

参考例4～5

- 25 実施例4に示されたと同じ成分割合のセフジトレンピ

ボキシル、カゼインナトリウム、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウムからなり且つセフジトレンピボキシルとカゼインナトリウムの配合比（重量）が1：0.4である均一な粉末混合物を実施例10～12と同様に
5 調製した。

得られた粉末混合物に市販のポリリン酸ナトリウム（主成分としてトリポリリン酸ナトリウムを含有）の0.007%（重量）を含む水溶液を加えた。この場合、ポリリン酸ナトリウム水溶液の添加量は、最終的に得られ
10 る錠剤の1錠あたりに5mgまたは20mgのポリリン酸ナトリウムが含有されるようにする分量とした。

前記の粉末混合物にポリリン酸ナトリウム水溶液を加えて得られた混和物は、これを実施例4と同じ方法で湿式造粒した。得られた顆粒にさらにステアリン酸マグネ
15 シウムを加えて実施例4と同じ手法で錠剤に成形した。これにより、カゼインナトリウムとポリリン酸ナトリウムの配合比がそれぞれ1：0.1および1：0.4である2種の錠剤を1000錠のスケールで製造した。

試験例 5

20 第1の本発明による実施例4の錠剤ならびに第2の本発明による実施例10および12の錠剤を、それぞれの錠剤の製造直後に、日本薬局方（13改定版）に規定された溶出試験の試験法で試験して、それら錠剤から水への薬物成分（セフジトレンピボキシル）の溶出率（%）を測定
25 した。また、これら錠剤を密閉容器に入れて40℃で3ヶ

月間保存した後に、保存後の錠剤を前記の溶出試験と同じ試験法で試験した。

この溶出試験の試験法は、半球状底部をもつ円筒容器からなり且つパドル型スタラーを具えた装置を用い、この容器に入れた 900ml の水のプールに供試錠剤を加え、50rpm、回転のスタラーにより 37℃ の水のプールを攪拌し、時間の経過（分単位）と共に薬物の水中濃度を計測し、さらに前記の試験例 1 と同様にして薬物の水中溶出率（％）を算定することから成る。

試験は 3 回反復して行い、得られた試験結果を平均（mean）値および標準偏差で評価した。得られた結果を次の表 4 に示す。

表 4

	供 試 試 料	薬物の溶出率（％）の平均値			
		経 過 時 間（分）			
		10	15	20	40
15	製造直後の 実施例 4 錠剤	43.5	55.5	57.3	60.0
	保存後の 実施例 4 錠剤	28.8	36.0	38.1	41.8
20	製造直後の 実施例 10 錠剤	44.3	52.4	54.0	54.8
	保存後の 実施例 10 錠剤	43.0	49.5	51.2	52.2
25	製造直後の 実施例 12 錠剤	38.5	50.4	54.0	55.1
	保存後の 実施例 12 錠剤	41.3	51.5	53.5	53.8

第 4 表の試験結果を添付図面の第 4 図と第 5 図に曲線グラフとして示し、このグラフでは、各試験試料の錠剤の薬物の水中溶出率（％）が時間経過（分単位）と共に変化することを示す曲線が表わされる。

- 5 第 4 図と第 5 図の曲線から明らかなように、ポリリン酸ナトリウムを配合されない実施例 4 の錠剤は、40℃、3 ヶ月間の苛酷条件で保存後には、錠剤の薬物溶出率の平均値が相当に低下したことが認められる。これに对照的に、1 錠あたりにそれぞれに 1 mg と 3 mg のポリリン酸
- 10 ナトリウムを配合された実施例 10 および 12 の錠剤は、40℃、3 ヶ月間保存後にも、錠剤の薬物溶出率が実質上低下するのを防止されたことが認められる。

試験例 6

- 実施例 4 および実施例 10～12 の錠剤ならびに参考例 4
- 15 ～5 の錠剤を、日本薬局方（13 改訂版）に規定される崩壊試験の試験法により、錠剤の崩壊性について試験した。試験される錠剤は、37℃ の水に入れた場合と、日本薬局方（13 改訂版）の崩壊試験の第 1 液（すなわち、該日局方に示された人工胃液、pH1.2）に 37℃ で入れた場合に
- 20 それぞれ分けて錠剤の崩壊性を測定された。

- 錠剤の崩壊性は、錠剤 6 個を水媒質または崩壊試験の第 1 液のプールに入れ、次いで上下運動により攪拌を受けさせ、そして液体媒質中に可視の固体粒子が認められなくなるまで液体媒質中で錠剤が崩壊して完全に分散す
- 25 るのに要する時間（分）を測定して評価された。

得られた試験結果は平均(mean)値として評定して次の表 5 に示した。

表 5

5	供試錠剤の 製造の実施例	ポリリン酸 ナトリウム量 (mg/1錠)	カゼインナトリウム /ポリリン酸ナトリ ウム配合比	崩壊性(分)	
				水 中	崩壊試験の 第 1 液中
	実施例 4	0	1 : 0	11.8	9.7
	実施例 10	1	1 : 0.02	11.4	9.0
	実施例 11	2	1 : 0.04	10.9	9.4
	実施例 12	3	1 : 0.06	14.2	10.0
10	参考例 4	5	1 : 0.1	17.1	10.7
	参考例 5	20	1 : 0.4	20.5	28.4

表 5 の試験結果から認められるように、実施例 10 およ
び 11 の錠剤は実施例 4 の錠剤よりも良い崩壊性をもつが、
15 実施例 12 の錠剤は実施例 4 の錠剤に比べて崩壊性が実質
的に低下された。さらに、カゼインナトリウムとポリリ
ン酸ナトリウムの配合比が 1 : 0.1 または 1 : 0.4 と高
い値でポリリン酸ナトリウムを配合された参考例 4 ~ 5
の錠剤は、実施例 4 の錠剤に比べて崩壊性が著るしく低
20 下したことが認められる。

産業上の利用可能性

以上に第 1 の本発明および第 2 の本発明を説明したと
おり、本発明組成物は、苦味を軽減され、セフジトレン
ピボキシルの溶解性が増大され、セフジトレンの経口吸
25 収性も向上された利点があるから、服用し易い経口投与

用のセフジトレンピボキシル製剤を提供できる点で有用である。

請 求 の 範 囲

1. セフジトレンピボキシルと、ある分量の製薬学的に許容できる水溶性カゼイン塩との混合物からなる組成物であることを特徴とする、苦味を軽減され、組成物の水中分散性を増大され且つセフジトレンピボキシル成分の水中溶解速度を増大された経口投与用のセフジトレンピボキシルの抗菌性組成物。
5
2. カゼイン塩がカゼインナトリウムまたはカゼインカリウムである請求の範囲 1 に記載の組成物。
- 10 3. セフジトレンピボキシルとカゼイン塩の配合比（重量）が 1 : 0.1 から 1 : 4 の範囲、特に 1 : 0.4 から 1 : 2 の範囲にある請求の範囲 1 に記載の組成物。
4. 製薬学的に許容できる賦形剤と崩壊剤から選ばれる添加剤の 1 種またはそれ以上を更に含有する請求の範囲 1 に記載の組成物。
15
5. 顆粒剤、細粒剤または錠剤の形に製剤された請求の範囲 1 に記載の組成物。
6. セフジトレンピボキシルと、ある分量の製薬学的に許容できる水溶性カゼイン塩と、ある分量の製薬学的に許容できる水溶性ポリリン酸塩との混合物からなる組成物であることを特徴とする、苦味を軽減され、組成物の水中分散性を増大され且つセフジトレンピボキシル成分の水中溶解速度を増大され、しかも高めた温度で組成物の保存後もセフジトレンピボキシル成分の水中溶解速度を高く維持できる経口投与用のセフジトレンピボキシ
20
25

ルの抗菌性組成物。

7. カゼイン塩がカゼインナトリウムまたはカゼインカリウムであり、またポリリン酸塩がポリリン酸ナトリウムまたはカリウムである請求の範囲6に記載の組成物。

- 5 8. ポリリン酸ナトリウムまたはカリウムが純粋なトリポリリン酸ナトリウムまたはカリウムであるか、あるいは市販のポリリン酸ナトリウムまたはカリウムである請求の範囲7に記載の組成物。

9. カゼイン塩とポリリン酸塩の配合比（重量）が
10 1 : 0.02から1 : 0.06の範囲、特に1 : 0.02から1 : 0.05の範囲にある請求の範囲6に記載の組成物。

10. セフジトレンピボキシルとカゼイン塩の配合比（重量）が1 : 0.1 から1 : 4の範囲にある請求の範囲6に記載の組成物。

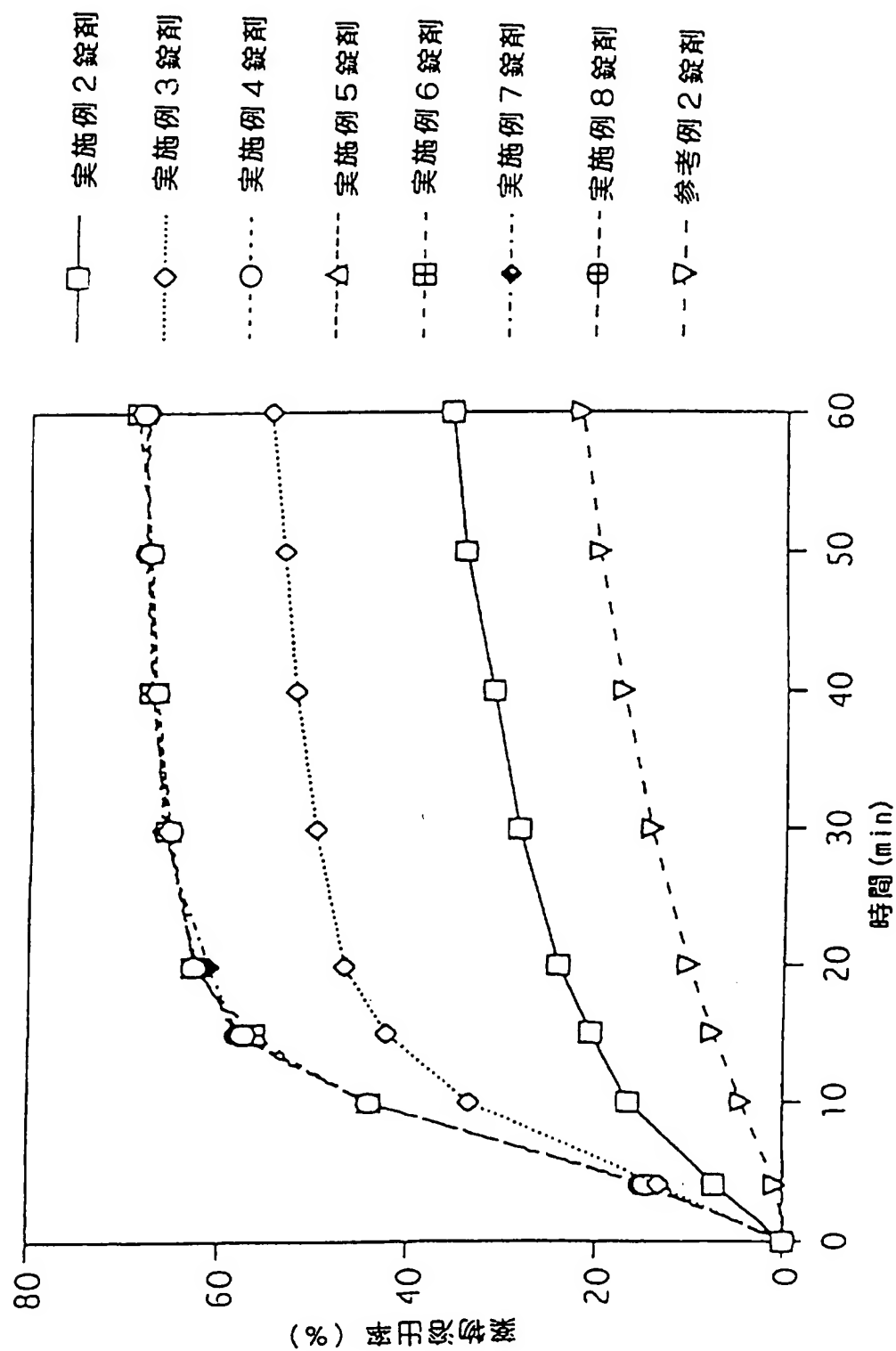
- 15 11. 製薬学的に許容できる賦形剤と崩壊剤から選ばれる添加剤の1種またはそれ以上を更に含み、また顆粒剤、細粒剤または錠剤の形に製剤された請求の範囲6に記載の組成物。

12. セフジトレンピボキシルとカゼイン塩の重量比が
20 1 : 0.4 ~ 1 : 4の範囲、好ましくは1 : 0.6 ~ 1 : 2の範囲にあるようにセフジトレンピボキシルを製薬学的に許容できる水溶性カゼイン塩と混合させ、これによりセフジトレンピボキシルとカゼイン塩との均一な粉末混合物を形成することから成る、セフジトレンピボキシル
25 の苦味を軽減させ、またセフジトレンピボキシルの水中

溶解速度を増大させ且つ水に所定時間内で溶出して得られうるセフジトレンピボキシルの水中溶解濃度を増大させる方法。

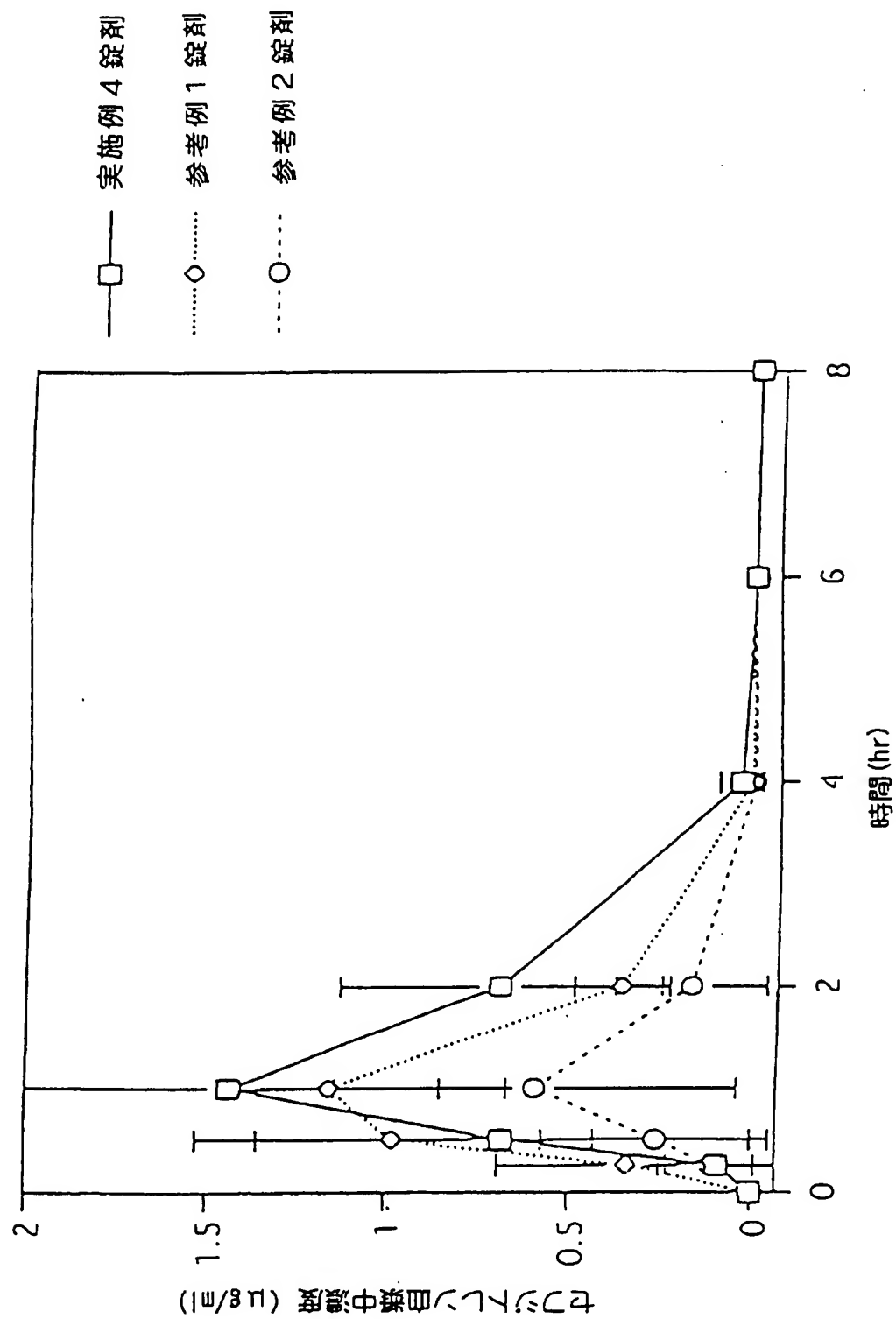
13. カゼイン塩がカゼインナトリウムまたはカゼイン
5 カリウムである請求の範囲12に記載の方法。

第2図

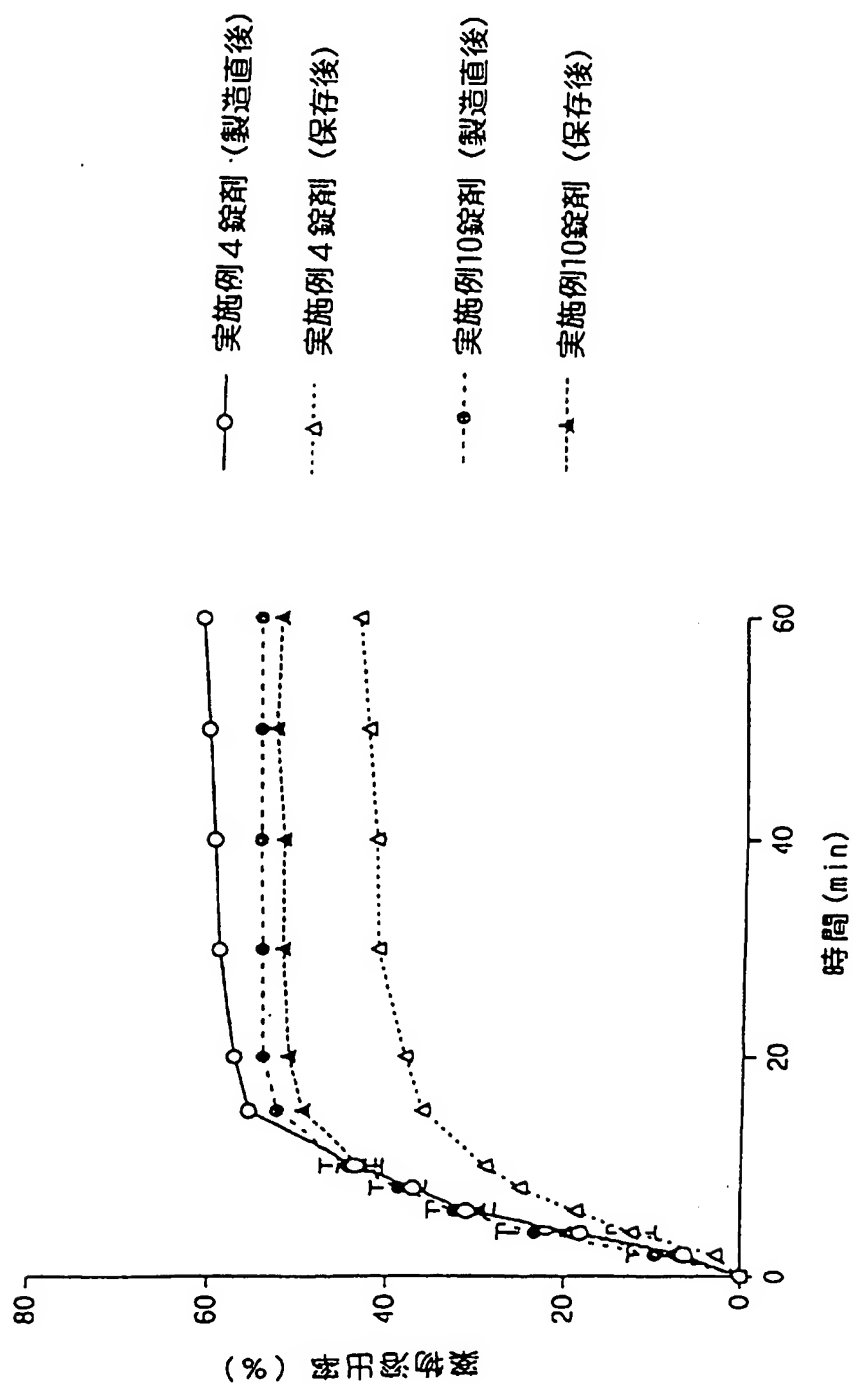


3/5

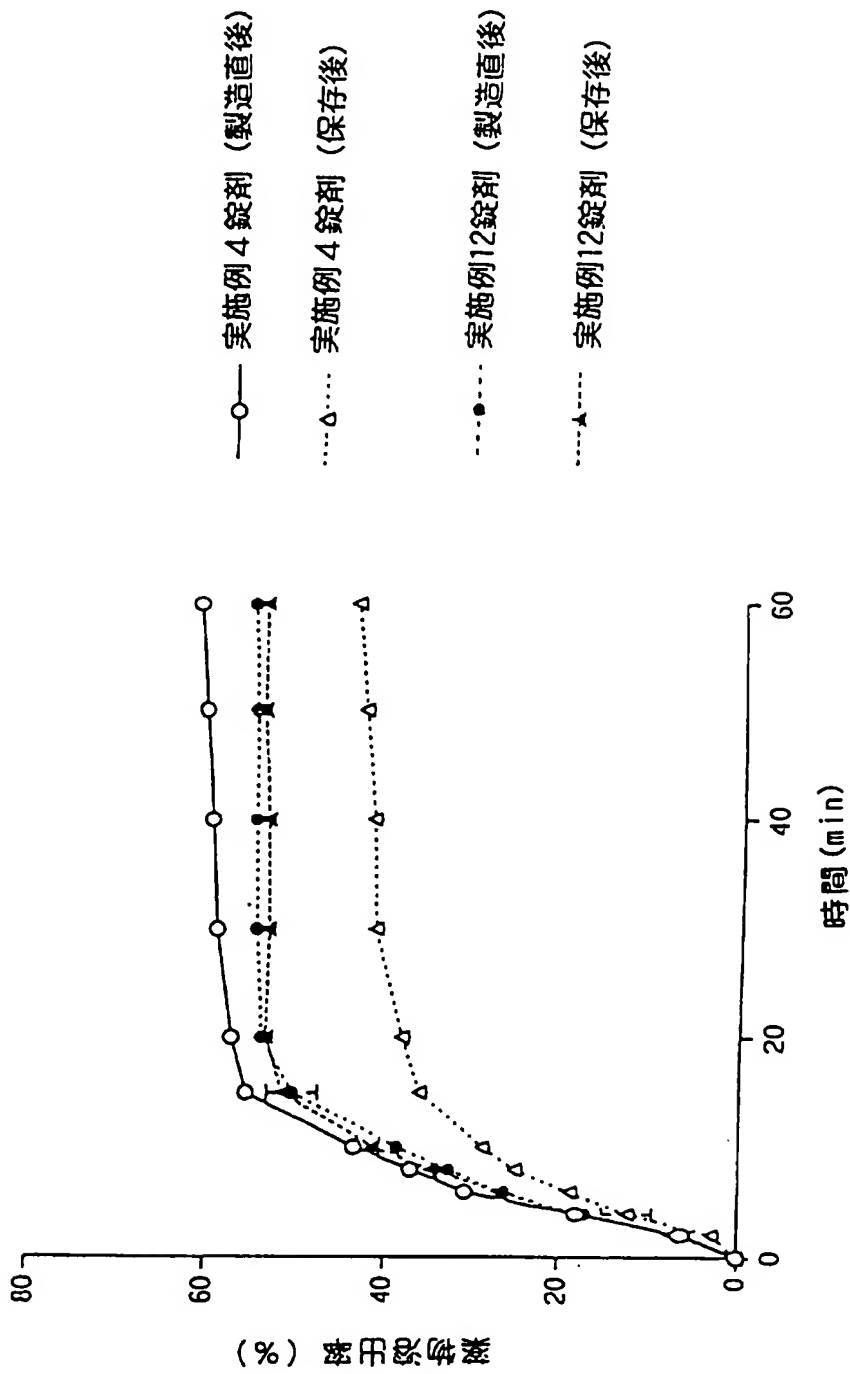
第3図



第4図



第5図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02967

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/545, A61K9/14, A61K9/20, A61K47/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/545, A61K9/14, A61K9/20, A61K47/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP, 7-17866, A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), January 20, 1995 (20. 01. 95), Claim & EP, 629404, A1	1-5, 12-13 6 - 11
Y A	JP, 2-225423, A (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), September 7, 1990 (07. 09. 90), Claim (Family: none)	1-5, 12-13 6 - 11
Y A	JP, 60-102168, A (Tsukishima Foods Industry Co., Ltd.), June 6, 1985 (06. 06. 85), Claim; page 1, left column, line 15 to right column, line 17; example (Family: none)	1-5, 12-13 6 - 11
A	JP, 59-184122, A (Nitto Denko Corp.), October 19, 1984 (19. 10. 84), Claim (Family: none)	6 - 11
A	JP, 59-36609, A (Nitto Denko Corp.), February 28, 1984 (28. 02. 84),	6 - 11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
December 25, 1996 (25. 12. 96)Date of mailing of the international search report
January 14, 1997 (14. 01. 97)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02967

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Claim (Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁶ A61K31/545, A61K9/14, A61K9/20, A61K47/42

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁶ A61K31/545, A61K9/14, A61K9/20, A61K47/42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	J P, 7-17866, A (明治製菓株式会社), 20. 1月. 1995 (20. 01. 95), 特許請求の範囲 & EP, 629404, A1	1-5, 12-13 6-11
Y A	J P, 2-225423, A (雪印乳業株式会社), 7. 9月. 1990 (07. 09. 90), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-5, 12-13 6-11
Y A	J P, 60-102168, A (月島食品工業株式会社), 6. 6月. 1985 (06. 06. 85), 特許請求の範囲, 第1頁左欄第15行-右欄第17行及び実施例 (ファミリーなし)	1-5, 12-13 6-11
A	J P, 59-184122, A (日東電気工業株式会社), 19. 10月. 1984 (19. 10. 84), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	6-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 12. 96

国際調査報告の発送日

14.01.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岡 部 義 恵

印

4C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 59-36609, A (日東電気工業株式会社), 28. 2月. 1984(28. 02. 84), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	6-11